

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoclopramide HCl Noridem 5 mg/ml-oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 5,27 metoclopramidehydrochloridemonohydraat, overeenkomend met 5 mg watervrij metoclopramidehydrochloride.

Een ampul van 2 ml bevat 10,54 mg metoclopramidehydrochloridemonohydraat, overeenkomend met 10 mg watervrij metoclopramidehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml bevat 3,35 mg of 0,1455 mmol natrium.

Elke ampul van 2 ml bevat 6,7 mg of 0,291 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie.

pH: 3,0 – 5,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Metoclopramide HCl Noridem is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)
- Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door acute migraine geïnduceerde misselijkheid en braken
- Preventie van door radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV).

Pediatrische patiënten

Metoclopramide HCl Noridem is geïndiceerd bij kinderen (in de leeftijd van 1–18 jaar) voor:

- Preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV) als tweedelijns optie
- Behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) als tweedelijns optie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De oplossing kan intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Intraveneuze doses dienen te worden toegediend als een trage bolus (minstens 3 minuten).

Alle indicaties (volwassen patiënten)

Ter preventie van PONV wordt een enkele dosis van 10 mg aanbevolen.

Voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken, waaronder door acute migraine geïnduceerde misselijkheid en braken en voor de preventie van door radiotherapie geïnduceerde

misselijkheid en braken (RINV): de aanbevolen enkelvoudige dosis is 10 mg, tot drie keer per dag herhaald.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 30 mg of 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

De duur van de injectiebehandeling moet zo kort mogelijk worden gehouden en er moet zo snel mogelijk worden overgestapt op een orale of rectale behandeling.

Alle indicaties (pediatrische patiënten in de leeftijd van 1-18 jaar)

De aanbevolen dosis is 0,1 tot 0,15 mg/kg lichaamsgewicht, tot drie keer per dag herhaald via intraveneuze toedieningsweg. De maximale dosis in 24 uur is 0,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Doserings tabel

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Dosis	Frequentie
1-3 jaar	10-14 kg	1 mg	Tot 3 maal daags
3-5 jaar	15-19 kg	2 mg	Tot 3 maal daags
5-9 jaar	20-29 kg	2,5 mg	Tot 3 maal daags
9-15 jaar	30-60 kg	5 mg	Tot 3 maal daags
15-18 jaar	Boven 60 kg	10 mg	Tot 3 maal daags

De maximale behandelingsduur is 48 uur voor behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken (PONV).

De maximale behandelingsduur is 5 dagen voor preventie van vertraagde door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV).

Frequentie van toediening:

Tussen twee toedieningen dient een minimale tussentijd van 6 uur te worden gerespecteerd, zelfs in geval van uitbraken of afstoting van de dosis (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij oudere patiënten dient een dosisverlaging te worden overwogen, op basis van de lever- en nierfunctie en algemene zwakheid.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium (creatinineklaring < 15 ml/min) dient de dagelijkse dosis te worden verlaagd met 75%.

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-60 ml/min) dient de dosis te worden verlaagd met 50% (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis dient de dosis te worden verlaagd met 50% (zie rubriek 5.2).

Andere farmaceutische vormen zijn mogelijk geschikt voor toediening aan deze patiëntengroep.

Pediatrische patiënten

Metoclopramide is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening en toedieningsweg

De oplossing kan intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Intraveneuze doses dienen te worden toegediend als een trage bolus (minstens 3 minuten).

Elke ampul (2 ml) bevat 10 mg metoclopramide (watervrij).

Vanwege het potentiële risico op ernstige cardiovasculaire reacties, waaronder hartstilstand, mogen de oplossingen voor injectie uitsluitend worden gebruikt wanneer geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar is (zie rubriek 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel MAG NIET WORDEN GEBRUIKT in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of gastro-intestinale perforatie waarbij stimulatie van de gastro-intestinale motiliteit een gevaar vormt
- Bevestigd of vermoed feochromocytoom, in verband met het risico op ernstige hypertensie-episodes
- Een voorgeschiedenis van door neuroleptica of metoclopramide geïnduceerde tardieve dyskinesie
- Epilepsie (verhoging van frequentie en intensiteit van crises)
- Ziekte van Parkinson
- Combinatie met levodopa of dopaminerge agonisten (zie rubriek 4.5)
- Bekende voorgeschiedenis van methemoglobinemie met metoclopramide of van NADH-cytochroom-b5-deficiëntie
- Gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar, vanwege een verhoogd risico van extrapiramidale stoornissen (zie rubriek 4.4)

Dit geneesmiddel MAG NIET WORDEN GEBRUIKT in combinatie met alcohol (zie rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Geef geen hogere doses dan de aanbevolen dosis.

Neurologische aandoeningen

Met name bij kinderen en jongvolwassenen, en/of bij hoge doseringen, kunnen zich extrapiramidale stoornissen voordoen. Deze reacties treden meestal op aan het begin van de behandeling en kunnen optreden na één enkele toediening. Metoclopramide moet onmiddellijk worden stopgezet indien er extrapiramidale symptomen optreden. Deze effecten verdwijnen over het algemeen geheel na het staken van de behandeling, maar kunnen een symptomatische behandeling noodzakelijk maken (benzodiazepinen bij kinderen en/of anticholinergische antiparkinsonmiddelen bij volwassenen).

Om overdosering te voorkomen dient zoals aangegeven in rubriek 4.2 een tijdsinterval van ten minste 6 uur tussen elke metoclopramidetoediening in acht te worden genomen, zelfs in geval van uitbraken of afstoting van de dosis.

Langdurige behandeling met metoclopramide kan tardieve dyskinesie veroorzaken, die mogelijk onomkeerbaar is, vooral bij oudere patiënten. Behandeling mag niet langer dan 3 maanden duren vanwege het risico op tardieve dyskinesie (zie rubriek 4.8). De behandeling dient te worden stopgezet indien klinische verschijnselen van tardieve dyskinesie optreden.

Neuroleptisch maligne syndroom werd gemeld bij metoclopramide in combinatie met neuroleptica evenals bij monotherapie van metoclopramide (zie rubriek 4.8). Metoclopramide dient onmiddellijk te worden stopgezet in geval van symptomen van neuroleptisch maligne syndroom en er dient een passende behandeling te worden gestart.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met onderliggende neurologische aandoeningen en patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel inwerken (zie rubriek 4.3).

Symptomen van de ziekte van Parkinson kunnen door metoclopramide ook worden versterkt.

Methemoglobinemie

Er is methemoglobinemie gemeld die verband kan houden met NADH-cytochroom-b5-reductasedeficiëntie. In dergelijke gevallen dient metoclopramide onmiddellijk en permanent te

worden stopgezet en dienen passende maatregelen te worden genomen (zoals behandeling met methyleenblauw).

Hartaandoeningen

Er zijn meldingen geweest van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waaronder gevallen van circulatoire collaps, ernstige bradycardie, hartstilstand en verlenging van het QT-interval na toediening van metoclopramide per injectie, vooral via de intraveneuze toedieningsweg (zie rubriek 4.8).

Speciale voorzichtigheid is geboden wanneer metoclopramide, met name via de intraveneuze route, wordt toegediend aan ouderen, aan patiënten met hartgeleidingsstoornissen (waaronder verlenging van het QT-interval), patiënten met ongecorrigeerde storing in de elektrolytenhuishouding, patiënten met bradycardie en patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

Intraveneuze doses dienen te worden toegediend als een trage bolus (minstens 3 minuten) om het risico van bijwerkingen (bijv. hypotensie, acathisie) te verminderen.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis of met een ernstige leverfunctiestoornis wordt een dosisverlaging aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Voorzorgen

Intraveneuze injecties dienen traag te worden uitgevoerd, gedurende minstens 3 minuten.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinatie

Levodopa of dopaminerge agonisten en metoclopramide hebben een wederzijds antagonisme (zie rubriek 4.3).

Te vermijden combinatie

Alcohol versterkt het sedatieve effect van metoclopramide.

Combinatie waarmee rekening moet worden gehouden

Door het prokinetische effect van metoclopramide kan de opname van bepaalde geneesmiddelen worden gewijzigd.

Anticholinergica en morfinederivaten

Anticholinergica en morfinederivaten kunnen een wederzijds antagonisme met metoclopramide op de motiliteit van het spijsverteringskanaal hebben.

Depressoren van het centraal zenuwstelsel (morfinederivaten, anxiolytica, sedatieve H1-antihistaminica, sedatieve antidepressiva, barbituraten, clonidine en gerelateerde producten)

De sedatieve effecten van depressoren van het centraal zenuwstelsel en metoclopramide worden versterkt.

Neuroleptica

Metoclopramide kan samen met andere neuroleptica een versterkend effect hebben op het optreden van extrapyramidale stoornissen.

Serotonerge geneesmiddelen

Het gebruik van metoclopramide met serotonerge geneesmiddelen zoals SSRI's kan het risico op het serotoninesyndroom vergroten.

Digoxine

Metoclopramide kan de biologische beschikbaarheid van digoxine verminderen. Zorgvuldige controle van de digoxineconcentratie in plasma is noodzakelijk.

Ciclosporine

Metoclopramide verhoogt de biologische beschikbaarheid van ciclosporine ($C_{\max}$ met 46% en blootstelling met 22%). Zorgvuldige controle van de ciclosporineconcentratie in plasma is noodzakelijk. De klinische gevolgen zijn onzeker.

Mivacurium en suxamethonium

Injectie met metoclopramide kan de duur van het neuromusculaire blokkade verlengen (door remming van plasmacholinesterase).

Krachtige CYP2D6-remmers

Bij gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers zoals fluoxetine en paroxetine zijn de blootstellingsniveaus van metoclopramide verhoogd. Hoewel de klinische significantie onzeker is, dienen de patiënten te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) wijst erop dat er geen sprake is van misvormende toxiciteit of foetotoxiciteit. Metoclopramide kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is. Vanwege farmacologische eigenschappen (zoals bij andere neuroleptica) kan in geval van toediening van metoclopramide aan het einde van de zwangerschap extrapiramidaal syndroom bij pasgeborenen niet worden uitgesloten. Aan het eind van de zwangerschap dient metoclopramide te worden vermeden. Als metoclopramide wordt gebruikt, dient neonatale controle te worden uitgevoerd.

Borstvoeding

Metoclopramide wordt in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Bijwerkingen bij de zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Daarom wordt metoclopramide niet aanbevolen voor de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Bij vrouwen die borstvoeding geven dient stopzetting van de metoclopramidebehandeling overwogen te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Metoclopramide kan slaperigheid, duizeligheid, dyskinesie en dystonie veroorzaken die het zicht kunnen beïnvloeden en ook de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verstoren.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen per systeem/orgaanklasse. Frequenties worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Niet bekend	Methemoglobinemie, die verband kan houden met NADH-cytochroom-b5-reductase-deficiëntie, met name bij neonaten (zie rubriek 4.4) Sulfhemoglobinemie, vooral bij combinatie met hoge doseringen van geneesmiddelen die zwavel afgeven

Hartaandoeningen		
	Soms	Bradycardie, vooral bij de intraveneuze toediening
	Niet bekend	Hartstilstand, kort na injectie van metoclopramide, die het gevolg kan zijn van bradycardie (zie rubriek 4.4); atrioventriculair blok, sinuspaauze, vooral bij intraveneuze toediening; verlengd QT-interval op ECG; torsade de pointes Verhoogde bloeddruk bij patiënten met of zonder feochromocytoom (zie rubriek 4.3).
Endocriene aandoeningen*		
	Soms	Amenorroe, Hyperprolactinemie,
	Zelden	Galactorroe
	Niet bekend	Gynaecomastie
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	Vaak	Diarree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak	Asthenie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock), vooral bij intraveneuze toediening
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Slaperigheid
	Vaak	Extrapiramidale stoornissen (in het bijzonder bij kinderen en jongvolwassenen en/of wanneer de aanbevolen dosis wordt overschreden, ook na toediening van een enkele dosis van het geneesmiddel)
	Soms	Dystonie (inclusief visuele stoornissen en oculogyrische crisis), Dyskinesie, Verminderd bewustzijn
	Zelden	Convulsie, in het bijzonder bij epileptische patiënten
	Niet bekend	Tardieve dyskinesie die kan aanhouden, tijdens of na langdurige behandeling, vooral bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4), Neuroleptisch maligne syndroom (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen		
	Vaak	Depressie met lichte of ernstige symptomen, waaronder suïcidale gedachten
	Soms	Hallucinatie
	Zelden	Verwardheid
	Niet bekend	Suïcidale ideatie
Bloedvataandoeningen		
	Vaak:	Hypotensie, vooral bij intraveneuze toediening
	Niet bekend	Shock, syncope na injectie, tijdelijke stijging van bloeddruk.

* Endocriene aandoeningen tijdens langdurige behandeling met betrekking tot hyperprolactinemie (amenorroe, galactorroe, gynaecomastie).

De volgende reacties, soms geassocieerd, treden vaker op wanneer hoge doses worden gebruikt:

- Extrapiramidale symptomen: acute dystonie en dyskinesie, parkinsonsyndroom, acathisie, zelfs na

- toediening van een enkelvoudige dosis van het geneesmiddel, vooral bij kinderen en jongvolwassenen (zie rubriek 4.4).
- Slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Extrapiramidale stoornissen, slaperigheid, verlaagd bewustzijn, verwardheid, hallucinaties en cardiorespiratoir arrest kunnen optreden.

Behandeling

In geval van extrapiramidale symptomen, al dan niet gerelateerd aan overdosering, is de behandeling alleen symptomatisch (benzodiazepinen bij kinderen en/of anticholinergische antiparkinsonmiddelen bij volwassenen).

Een symptomatische behandeling en een continue bewaking van de cardiovasculaire en respiratoire functies dienen te worden uitgevoerd volgens de klinische status.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij functionele maagdarfstoornissen, Propulsiva.

ATC-code: A03FA01

Metoclopramide is een neuroleptische antagonist van dopamine. Het voorkomt braken door dopaminerge plaatsen te blokkeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Metoclopramide wordt uitgebreid gedistribueerd in de weefsels. Het distributievolume is 2,2 tot 3,4 l/kg. Metoclopramide vertoont weinig hechting aan plasma-eiwitten. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

Biotransformatie

Metoclopramide wordt slecht gemetaboliseerd.

Eliminatie

Voornamelijk uitgescheiden in urine, in vrije vorm of als sulfaatconjugaten. De eliminatiehalfwaardetijd is 5 tot 6 uur. Deze neemt toe in geval van nier- of leverinsufficiëntie.

Nierfunctiestoornis

De klaring van metoclopramide is tot 70% verminderd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, terwijl de plasma-eliminatiehalfwaardetijd verhoogd is (ongeveer 10 uur bij een creatinineklaring van 10-50 ml/minuut en 15 uur bij een creatinineklaring <10 ml/minuut).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met levercirrose werd accumulatie van metoclopramide waargenomen, gepaard gaande met een daling van 50% in plasmaklaring.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Deze gegevens duiden niet op de noodzaak van andere voorzorgsmaatregelen dan de maatregelen die hierboven al zijn beschreven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (*voor pH-aanpassing*)
Zoutzuur (*voor pH-aanpassing*)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na vermenging/verdunding: De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van mengsels met natriumchloride 0,9%, dextrose 5%, Ringerlactaat en 4% dextrose in 0,18% natriumchloride zijn stabiel gedurende 48 uur bij 15-25°C onder kunstlicht en gedurende 48 uur bij 5(±3)°C, bij een concentratie van Metoclopramide HCl Noridem 0,1 mg/ml.

Uit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk na opening te worden gebruikt, tenzij de methode die hierbij is gehanteerd de kans op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na eerste opening:

Binnen 2 maanden gebruiken indien de ampullen zonder het zakje worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in het zakje en de doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening en/of vermenging/verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen ampullen met daarin 2 ml oplossing, verpakt in kartonnen dozen van 5, 10 (2x5), 20 (4x5), 50 (10x5) of 60 (12x5) ampullen.

Elke 5 ampullen zijn verpakt in een beschermend zakje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Verenigbaarheid

Metoclopramide HCl Noridem kan worden vermengd/verdund in natriumchloride 0,9% oplossing, dextrose 5%, ringerlactaatoplossing en 4% dextrose in 0,18% natriumchloride, in een uiteindelijke

concentratie van Metoclopramide HCl Noridem 0,1 mg/ml.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Noridem Enterprises Limited.
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
Nicosia 1065, Cyprus

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 133746

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST